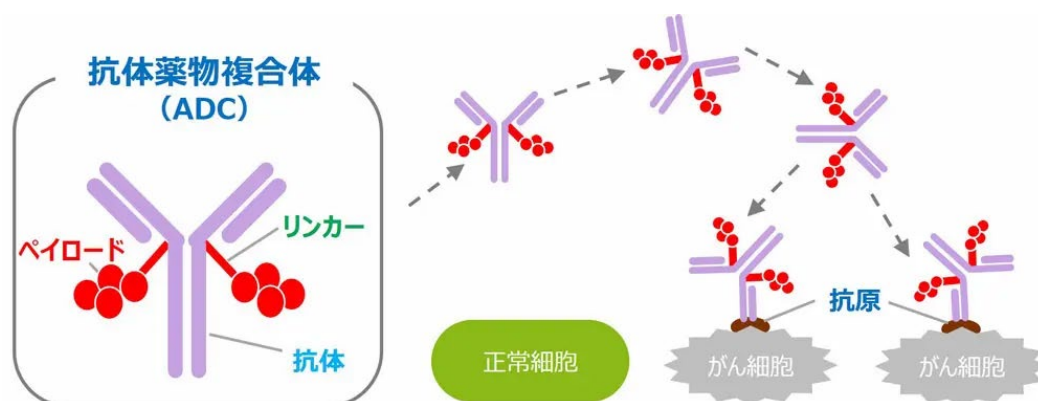


札幌医大の技術を使った新たな抗悪性腫瘍剤の実用化に関して

<概要>

今回、第一三共株式会社から新発売（薬価収載）された抗悪性腫瘍剤「ダトポタマブデルクステカン（Dato-DXd/DS-1062）」は、抗体にリンカー部分を介して化学療法剤であるペイロードを結合した「抗体薬物複合体（ADC）」です（第一三共 HP より引用の下図、および第一三共のプレスリリース参照）。そこで用いられる抗体に札幌医大の技術が活用されています。

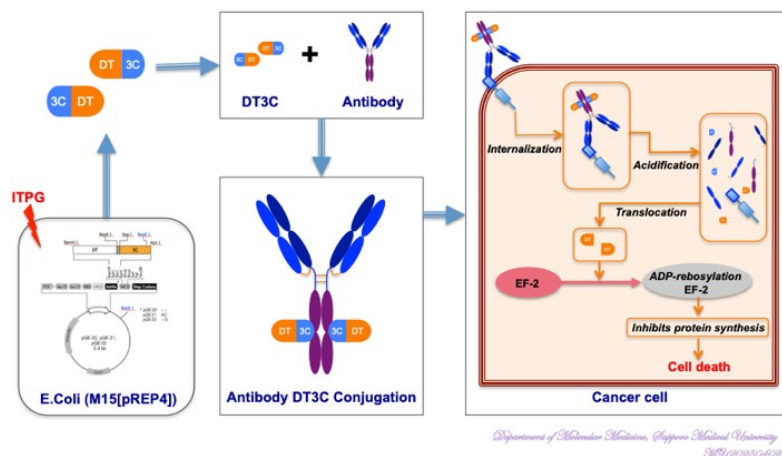


図：第一三共 HP より

<抗 TROP2 抗体と抗体選別技術>

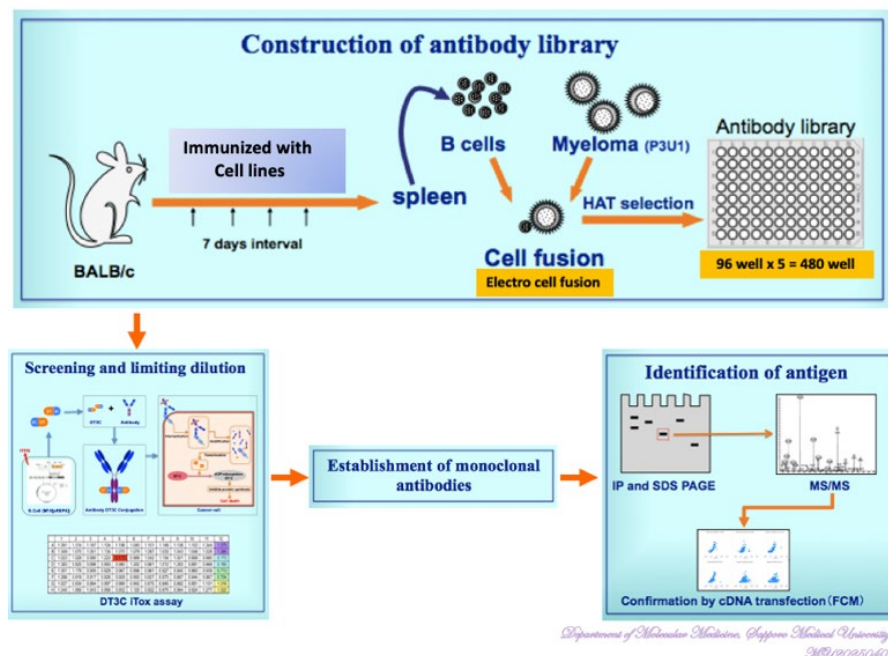
ADC 型抗体薬作製の必須条件は内在化能（抗体が細胞に結合することによって、その抗体が細胞内へ移行する性質）を有する抗体の確保です。しかしながら、内在化能を有する抗体を選び出すツールは当時存在していませんでした。そこで ADC 型抗体薬候補抗体の樹立を目的に、内在化能を有する抗体を簡便かつ精密に選び出せる探索ツールを開発しました。この探索ツールはジフテリア毒素の A フラグメントとプロテイン G の C フラグメントを兼ね備えたリンコンビナント蛋白質で、DT3C と命名しました。この DT3C は抗体と混ぜるだけで ADC 様の抗体毒素複合体が形成され、がん細胞に結合すると内在化能を有する抗体は細胞内へ取り込まれ細胞死が誘導されます（図1）。つまり、DT3C は ADC 型抗体薬に用いる抗体を選別するための画期的なツールといえます。

図1 ADC型抗体薬探索ツール（DT3C）



ADC 型抗体薬の候補抗体選別および樹立にあたっては、各種がん細胞株をマウスへ免疫し、細胞融合によって抗体産生ハイブリドーマを作製、DT3C を用いた選別によって抗体を樹立し、樹立後に抗原（標的）を同定します（図2）。ダトポタマブデルクステカンは上記方法で樹立された複数のモノクローナル抗体のうち、がん標的治療に最適なものとして選択された抗 TROP2 抗体を原料に作製された ADC 型抗体薬です。

図2 ADC型抗体薬に用いる抗体の選択



<臨床的な意義について>

本薬剤は、1～2 レジメンの化学療法歴のあるホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳がん患者を対象に行われた国際共同第Ⅲ相試験(TROPION-Breast01)の結果により承認されました。乳がんは日本人女性の9人に1人が罹患するがんですが、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性のサブタイプは約 70%の乳がん患者さんが診断される最多のサブタイプです。これまでこのサブタイプの治療薬として、がん細胞を直接標的とする抗がん剤はありませんでした。ダトポタマブデルクステカン前述のとおり ADC 製剤であり、TROP2 を発現する乳がん細胞に抗がん剤を効率的に送達し、抗腫瘍効果を高めることができます。また、既存の抗がん剤と比較して副作用（特に骨髄抑制）を軽減できます。

乳がん発症のピークは 40 歳代と 60 歳代にあり、患者さんの多くは働き盛り、あるいは（かつ）子育てをしています。ダトポタマブデルクステカンの登場は、多くの乳がん患者さんにとって福音となります。

加えて、本薬剤は、TROP2 を高発現している乳がん以外のがん種（添付資料）にも有効である可能性があり、将来適応が拡大されていく潜在性があります。

○本件に関する取材問い合わせ先

本件に関する取材申し込みにつきましては、大学広報にご連絡をお願いいたします。
（札幌医科大学 広報 011-611-2111 内線 2165）

研究担当者経歴

氏 名：濱田 洋文（はまだ ひろふみ）：研究代表者

生年月日：1957 年 1 月 17 日

年 齢：68 歳

学 歴：東京大学医学部医学科卒業

資 格：医師免許（1981 年）、医学博士（1987 年）

職 歴：

1981 年 東京大学医学部附属病院・第四内科

1992 年 （財）癌研・癌化学療法センター・部長

1999 年 札幌医科大学・分子医学研究部門・教授

2011 年 2013 年 3 月 東京薬科大学・腫瘍医科学研究室・教授

農業研修歴など

2013 年 札幌市、次いで三笠市にて 農業研修生。

2015 年 三笠市で新規就農（醸造用ブドウ栽培）。

2019 年 ワイン初リリース。現在、三笠市にて 8000 本のブドウ苗を栽培中。

氏 名：山口 美樹（やまぐち みき）医学部附属研究所免疫学研究所分子医学部門 助教

生年月日：1964 年 11 月 14 日

年 齢：60 歳

学 歴：1989 年 3 月 湘央医学技術専門学校卒業

1994 年～1997 年 北海道大学医学部第二内科研究生

2007 年 10 月 札幌医科大学医学研究科博士課程修了

資 格：臨床検査技師（1989 年）、二級臨床病理士（1992 年）、医学博士（2007 年）

職 歴：

1986 年 （株）プリストルマイヤーズ・バイオケミカルラボラトリーズ

1989 年 （株）大塚東京アッセイ研究所

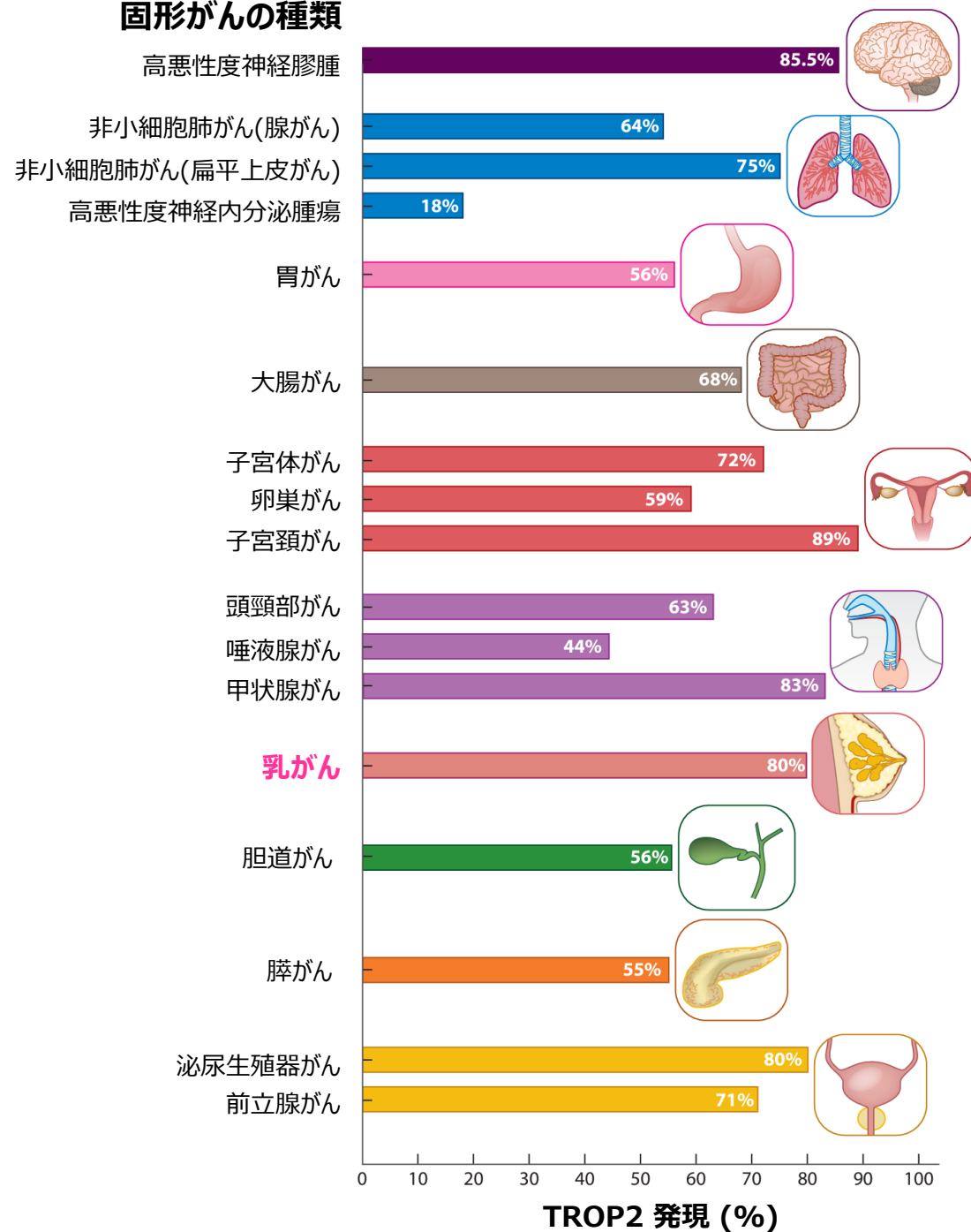
1989 年 （株）エスアールエル東京ラボラトリー

1990 年 （株）岸本医科学研究所

1996 年 北海道赤十字血液センター研究部

2008 年 札幌医科大学医学部分子医学部門

固形がんの種類



Nelson BE, Meric-Bernstam F.

Annu Rev Med 2024, 75:31-48. Figure 1を改訂